

小児期発症の成人低ホスファターゼ症患者におけるアスフォターゼアルファ治

療下での骨治癒およびリモデリングの再活性化

Bone healing and reactivation of remodeling under asfotase alfa therapy in adult patients with pediatric-onset hypophosphatasia

Stürznickel J, Schmidt FN, von Vopelius E, Delsmann MM, Schmidt C, Jandl NM, Oheim R, Barvencik F

Bone. 2021;143:115794.

DOI: 10.1016/j.bone.2020.115794

要約

低ホスファターゼ症（HPP）は *ALPL* 遺伝子の不活化バリエーションが原因で血清の組織非特異的アルカリホスファターゼ活性が低下することで引き起こされる遺伝性の筋骨疾患である。この先天性の骨代謝異常は、骨質の低下、類骨の増加、骨石灰化の減少の原因となる。骨折頻度の増加と骨治癒の遷延は HPP での特徴である。現在使用できる酵素補充療法（アスフォターゼアルファ）は、成人 HPP 患者での骨石灰化と骨質を回復すると報告された。更には、アスフォターゼアルファは成人患者二人で偽関節の骨折治癒を改善することが示された。今回の研究では、偽関節が部分的に類骨で補われて、アスフォターゼアルファ治療により大きな治療効果を受けるという仮説を立てた上で、関節固定術後、脛骨疲労骨折、そして骨切り術の後で骨の治癒が遅れている 3 人の *ALPL* 遺伝子変異を有する小児期発症の成人低ホスファターゼ症患者について報告された。アスフォターゼアルファによる治療を開始後、血清 ALP 活性と骨特異的 ALP 活性は速やかに上昇し、ピリドキサル 5 リン酸は減少が見られた。重要なことには、CBCT（低被曝のコーンビーム CT）による 3 次元解析により、5 年以上治癒していなかった偽関節の領域でさえ、進行性に骨の統合が認められ、骨量体積率（BV/TV）が急速に増加するという特徴がみられた。これらの放射線画像上の所見は、機能的能力の回復や、全体重負荷による骨痛の消失、筋力の改善などのこれまでの報告と一致していた。これらの結果より、我々の今回の成果は、アスフォターゼアルファが、偽関節に以前よりある間隙にある類骨組織について、CBCT による三次元構造解析により骨量体積比の増加という特徴から、その再石灰化と機能的能力の回復を行うことで、成人 HPP 患者の偽関節の骨統合を改善することを示唆した。

コメント

2015 年に低ホスファターゼ症に対する TNSALP の補充薬であるアスフォターゼアルファの使用が本邦を皮切りに世界各国で承認され、現在までに多数の重症小児で効果が得られ

たとの報告がなされている。一方で、成人型など他の病型への適応や有効性についての知見についても蓄積しつつある。本論文では、小児期発症で長期間にわたり偽関節を呈しているような成人期の HPP 患者に対しても、アスフォターゼアルファに効果があることは知られていたが、これが速やかな偽関節の治癒など、三次元 CT 画像上でも骨治癒をもたらすことを確認した論文である。この論文の報告は 3 名と少なく、更なる検討が必要ではあるが、成人期に HPP と診断された患者でも、アスフォターゼアルファは骨病変の改善、ひいては生活の質の向上に効果がある可能性が示されている。